Health Canada Santé Canada

Bulletin 8, numéro 1
janvier 1998

Bulletin Canadien sur les effets indésirables des médicaments

Programme des produits thérapeutiques

DANS CE NUMÉRO:

- *Médicaments: allongement de l'espace QT et torsades de pointes*
- *Utilisation de la ciprofloxacine chez les patients épileptiques qui prennent de la phénytoine*
- *Les anorexiants - Mise à jour*
- *Communiqué*

Médicaments qui causent un allongement de l'espace QT et des torsades de pointes

Les rapports qui décrivent les torsades de pointes (TdP) associées à l'utilisation de la terfénadine et de l'astémizole, et qui proviennent de partout dans le monde ont incité la Direction des produits thérapeutiques à changer le statut de ces médicaments qui passent de la vente libre pour devenir des médicaments sur prescription. Les torsades de pointes, une tachycardie ventriculaire habituellement autolimitative, peuvent dégénérer en fibrillation ventriculaire et causer la mort cardiaque subite. Ce phénomène a incité le Programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments (PCSEIM) à revoir le nombre important de médicaments qui pourraient

provoquer un allongement de l'espace QT et des torsades de pointes.

Les torsades de pointes peuvent causer des syncopes et des étourdissements[1]. Les torsades sont caractérisées par des complexes QRS polymorphes dont l'amplitude et la durée du cycle changent et qui ressemblent à des oscillations autour de la ligne de base. Les torsades de pointes peuvent être précédées par un allongement marqué de l'espace QT[2].

Les torsades de pointes peuvent être causées par certaines affections médicales et congénitales, mais elles sont souvent provoquées par des médicaments. On a signalé que toutes sortes d'agents pharmacologiques pouvaient provoquer un allongement de l'espace QT[3] et des torsades de pointes. Le tableau 1 présente une liste abrégée des médicaments disponibles au Canada que l'on a associés à un allongement de l'espace QT et à des torsades de pointes.

On n'a pas établi de lien entre l'incidence des torsades de pointes et les concentrations plasmatiques de médicaments reconnus pour provoquer cette arythmie. Des concentrations plasmatiques élevées découlant de l'absorption de doses excessives ou d'une réduction du métabolisme de certains de ces médicaments peuvent toutefois augmenter le risque de torsades de pointes. Une telle baisse du métabolisme peut découler de l'utilisation simultanée d'autres médicaments qui interfèrent avec l'activité des enzymes du cytochrome P_{450}. Les médicaments qui semblent nuire au métabolisme de certains médicaments associés aux torsades de pointes comprennent le kétoconazole systémique et les médicaments à structure semblable (fluconazole, itraconazole, métronidazole), les inhibiteurs de la réabsorption de la sérotonine (fluoxétine, fluvoxamine, sertraline) et d'autres antidépresseurs (néfazodone), les inhibiteurs de la protéase du VIH (indinavir, ritonavir, saquinavir), les inhibiteurs calciques de la classe des dihydropyridines (félodipine, nicardipine, nifédipine)[4] et l'érythromycine, ainsi que d'autres macrolides. Le pamplemousse et le jus de pamplemousse peuvent aussi réagir avec certains médicaments en interférant avec l'activité des enzymes du cytochrome P_{450}.

Les médicaments qui allongent l'espace QT chez les patients qui ont une condition médicale comme une dysfonction hépatique ou un syndrome congénital d'allongement de l'espace QT, ou chez ceux qui ont des troubles des électrolytes (et en particulier l'hypokaliémie et l'hypomagnésémie), peuvent aussi provoquer des torsades de pointes. Les corticostéroïdes, le traitement aux diurétiques, un régime aux protéines liquides, une diarrhée grave ou des vomissements peuvent perturber les électrolytes.

Il est difficile de prédire quels patients risquent d'être victimes de torsades de pointes. Il importe toutefois d'évaluer attentivement le ratio risque-bénéfice avant de prescrire ces médicaments. Parmi les facteurs qui peuvent accroître le risque d'allongement de l'espace QT, mentionnons l'utilisation concomittante de médicaments reconnus pour allonger l'espace QT avec les inhibiteurs de leur métabolisme, et l'utilisation de médicaments qui allongent l'espace QT chez les patients qui ont

certaines conditions médicales. Il faut consulter la monographie sur le produit afin de déterminer les facteurs additionnels qui augmentent le risque de torsades de pointes.

Comme la liste des médicaments qui provoquent des allongements de l'espace QT et des torsades de pointes s'allonge constamment, nous encourageons les professionnels de la santé à signaler toute réaction indésirable soupçonnée aux médicaments à la Section de la notification des effets indésirables des médicaments (EIM) (télécopieur : 613 957-0335) ou à leur centre régional de notification des EIM.

Tableau 1 : Liste abrégée de médicaments disponibles au Canada qui causent un allongement de l'espace QT ou des torsades de pointes<1-4>

Catégorie de médicament	Médicaments
Antiarythmique Classe Ia Classe III	 Disopyramide, procaïnamide, quinidine Amiodarone, brétylium, sotalol
Antimicrobien	Érythromycine, triméthoprime-sulfaméthoxazole
Antihistaminique	Astémizole, terfénadine
Antipaludique ou antiprotozoaire	Chloroquine, halofantrine, méfloquine, pentamidine, quinine
Agent de mobilité gastro-intestinale	Cisapride
Psychoactif	Hydrate de chloral, halopéridol, lithium, phénothiazines, pimozide, antidépresseurs tricycliques
Divers	Amantadine, probucol, tacrolimus, vasopressine

Cet article est publié sous la direction de Pascale Springuel, BPharm, Bureau de la surveillance des médicaments.

Références

1. Ferner RE, rédacteur : Drugs and the QT interval. *Adverse Drug Reaction Bull* 1997;Feb:691-4.
2. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, et al, rédacteurs. *Harrison's principles of internal medicine*. 14e éd. New York: McGraw Hill; 1998. p. 1245, 1261, 1273, 1363.
3. Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, rédacteurs. *Pharmacotherapy*. 3e éd. Stamford (CT): Appleton & Lange; 1997. p. 331, 351-2.
4. Mise à jour sur les inhibiteurs des canaux calciques. *Bull Can Effets Indes Med* 1997;4:1. [Aussi dans *Can Med Assoc J* 1997;157(7):955.]

Risque de convulsions suite à l'utilisation simultanée de la ciprofloxacine et de la phénytoine chez les patients épileptiques

Les fluoroquinolones peuvent stimuler le système nerveux central (SNC) et avoir des effets toxiques[1]. On a signalé des convulsions chez des patients qui prenaient de la ciprofloxacine, une fluoroquinolone synthétique, et chez ceux qui prenaient d'autres antibactériens de cette catégorie (monographie du produit, Bayer

Inc.). Une étude de cas publiée récemment indique que l'utilisation simultanée de ciprofloxacine et de phénytoine peut avoir un effet sur le contrôle des convulsions chez des patients épileptiques[2]. Une recherche effectuée dans la base de données du PCSEIM a révélé trois autres cas de patients qui prenaient en même temps de la ciprofloxacine et de la phénytoine et ont souffert de convulsions. Les détails de ces quatre cas suivent.

PI>*Cas 1*[2] : Un homme de 61 ans suivait un traitement prolongé à la phénytoine (100 mg per os trois fois par jour) pour prévenir des convulsions secondaires à un accident cérébrovasculaire. Il a été hospitalisé à cause d'une pneumonie. Il prenait aussi depuis longtemps du phénobarbital, du pimozide et de la thiamine. Au moment de l'admission, son taux sérique de phénytoine s'établissait à 12,6 (intervalle normal 10 à 20) µg/mL. Huit jours après son admission, le patient a reçu de la ciprofloxacine (750 mg per os deux fois par jour) et de la clindamycine (450 mg per os quatre fois par jour) pour traiter un abcès pulmonaire que l'on croyait secondaire à une aspiration. Deux jours plus tard, il a été victime de convulsions. Son taux sérique de phénytoine était de 2,5 µg/mL. On a cessé de lui administrer du pimozide parce qu'il peut abaisser le seuil épileptogène et l'on a augmenté graduellement la dose de phénytoine pour en redresser le faible taux sérique. Lorsque le patient a pris congé de l'hôpital, la dose de phénytoine était de 200 mg per os trois fois par jour, son taux sérique de phénytoine était de 12,6 µg/mL et l'on a cessé de lui administrer de la ciprofloxacine.

Peu après son retour à la maison, le patient a ressenti de la faiblesse, de la fatigue, des céphalées et une ataxie grave. Il a été victime d'une blessure à la tête qui l'a amené au service d'urgence. Le taux sérique de phénytoine était de 42,8 µg/mL et son taux sérique d'albumine était normal. On a cessé temporairement de lui administrer de la phénytoine et le taux sérique de phénytoine est revenu à la normale en quatre jours. Le patient a déjà eu un problème de consommation d'alcool. Il avait toutefois réduit sa consommation depuis six ans et il n'y avait pas de signe d'élévation des taux sériques de transaminase causée par l'alcool. Les taux de créatinine étaient aussi normaux au cours des deux hospitalisations.

Cas 2 : Un homme de 65 ans atteint d'épilepsie, de schizophrénie et de syndrome cérébral organique prenait de la phénytoine (100 mg per os trois fois par jour), de la benztropine, du clonazépam et du lorazépam. On lui a donné de la ciprofloxacine (500 mg per os deux fois par jour) pour traiter une pneumonie qui a fait son apparition. Quelques jours auparavant, il avait reçu de la thioridazine et de la chlorpromazine. Le neuvième jour du traitement à la ciprofloxacine, le patient a été victime de convulsions. Son taux sérique de phénytoine était de 14,6 µg/mL la veille du début du traitement à la ciprofloxacine et de 10,8 µg/mL le lendemain de la première attaque. Une deuxième attaque est survenue deux jours

après la première et a incité à porter la dose de phénytoine à 100 mg quatre fois par jour et à cesser d'administrer de la ciprofloxacine. Deux jours plus tard, le patient a toutefois été victime d'une troisième attaque : le taux sérique de phénytoine était de 11,6 µg/mL. Cinq jours plus tard, le taux avait grimpé à 14 µg/mL. Le patient n'a pas eu d'autre attaque. La thioridazine et la chlorpromazine pourraient avoir contribué à l'apparition des convulsions en abaissant les seuils épileptogènes.

Cas 3 : Une femme épileptique de 41 ans prenait de la phénytoine (200 mg per os deux fois par jour). On lui avait donné de la ciprofloxacine (500 mg per os deux fois par jour) parce qu'elle avait du psoriasis dans le canal auriculaire. Elle prenait aussi du clobazam, du clonazépam et de l'oméprazole. La patiente a subi une attaque de convulsions une heure après avoir reçu la troisième dose de ciprofloxacine. Elle a continué d'être victime d'attaques variant de la crise généralisée aux absences, jusqu'à trois à quatre fois par jour. Elle a cessé de prendre la ciprofloxacine après le quatrième jour de traitement. L'auteur du rapport a indiqué que le taux de phénytoine chez la patiente était normal, mais il n'a pas indiqué quand le taux a été mesuré, ni à quel niveau il s'établissait, ni si la patiente s'est rétablie.

Cas 4 : Un homme hémiplégique de 25 ans qui avait subi un traumatisme au crâne, était aphasique et épileptique, prenait de la phénytoine (250 mg per os deux fois par jour). On lui a donné de la ciprofloxacine (500 mg per os deux fois par jour) à cause d'une infection des voies respiratoires supérieures. Il prenait aussi de l'ampicilline, du phénobarbital et du salbutamol par inhalateur. Décrit comme étant normalement très tranquille, le patient est devenu agité après avoir pris de la ciprofloxacine. Il a été victime d'attaques de convulsions décrites comme des •secousses musculaires• après avoir reçu seulement deux doses du médicament. Il n'a pas eu d'autre attaque après l'interruption du traitement.

Les renseignements tirés du cas 1 indiquent que l'utilisation simultanée de ciprofloxacine et de phénytoine peut avoir une incidence sur le contrôle des convulsions chez les patients épileptiques. L'occurrence des attaques et la baisse des taux sériques de phénytoine ont incité à augmenter la dose de phénytoine, ce qui a porté le taux sérique de phénytoine à un niveau élevé après l'arrêt de la ciprofloxacine. Les détails disponibles sur les trois autres cas décrits ici sont toutefois très peu nombreux. Dans le cas 2, les valeurs de la phénytoine ont fluctué à l'intérieur de limites normales, ce qui aurait pu être attribuable à des facteurs de variabilité comme l'heure du prélèvement de l'échantillon de sang. Dans les troisième et quatrième cas, les crises auraient pu avoir été causées par l'agent antibactérien même parce qu'elles ont fait leur apparition peu après le début du traitement à la ciprofloxacine.

Même si l'on ne peut tirer de conclusion de ces cas, la

monographie du Dilantin[MD] indique que les fluoroquinolones peuvent réduire les taux sériques de phénytoine. Il est particulièrement utile de déterminer les taux sériques lorsqu'on soupçonne des interactions possibles entre des médicaments. En outre, comme dans le cas de toutes les quinolones, la ciprofloxacine doit être administrée avec prudence chez les patients qui ont des troubles reconnus ou soupçonnés du système nerveux central comme l'artériosclérose cérébrale grave, l'épilepsie et d'autres facteurs qui prédisposent aux convulsions (monographie du produit, Bayer Inc.).

Cet article est publié sous la direction de Carol Langlois, BA, BPharm, Bureau de la surveillance des médicaments. La contribution de Pascale Springuel, BPharm, est très appréciée.

Références

1. *USP DI: Drug information for the health care professional*. 17e éd. Rockville (MD) : United States Pharmacopeial Convention Inc; 1997. p. 1467.
2. Pollak PT, Slayter KL. Hazards of doubling phenytoin dose in the face of an unrecognized interaction with ciprofloxacin. *Ann Pharmacother* 1997;31:61-4.

Les anorexiants — Mise à jour

Le 15 septembre 1997, Santé Canada publiait une mise en garde publique pour prévenir les consommateurs du risque de maladies graves des valvules cardiaques associés à l'utilisation de fenfluramine et de dexfenfluramine[1]. Les fabricants des médicaments ont convenu d'interrompre la vente de leurs produits aux États-Unis et au Canada à compter de cette date. Santé Canada conseille fortement à tous ceux qui ont pris ces médicaments de consulter leur médecin afin de faire l'objet d'une surveillance appropriée.

Le US Department of Health and Human Services a recommandé provisoirement à quiconque ayant pris ces anorexiants, seuls ou avec un ou plusieurs autres médicaments, de se soumettre à un examen cardiaque[2]. Les recommandations ont été publiées dans le numéro du 14 novembre 1997 de *Morbidity and Mortality Weekly Report*. Santé Canada a communiqué immédiatement avec les organismes provinciaux de régie de la pratique de la médecine et avec l'AMC pour leur faire part de ces recommandations. (Consulter la référence 3 pour obtenir des renseignements supplémentaires.)

Cet article est publié sous la direction de: Ann Sztuke-Fournier, BPharm, Bureau de la surveillance des médicaments.

Références

1. *Mise en garde contre l'usage de produits contenant de la fenfluramine (Pondéral, Pondimin) ou de la dexfenfluramine (Redux)*. Ottawa : Programme des produits thérapeutiques, Santé Canada; 15 septembre 1997.
2. Cardiac valvulopathy associated with exposure to fenfluramine or dexfenfluramine: US Department of Health and Human Services interim public health recommendations, November 1997. *MMWR* 1997;46:1061-6.
3. *Réactions cardiaques indésirables chez des patients à la suite de l'utilisation de fen-phen (combinaison de fenfluramine et de phentermine)*. Ottawa : Programme des produits thérapeutiques, Santé Canada; 11 juillet 1997.

COMMUNIQUÉ

Cette chronique vise à sensibiliser d'avantage le lecteur à des EIM signalés récemment. Les cas suivants ont été choisis à cause de leur gravité ou du fait que les réactions ne sont pas mentionnées dans la monographie du produit. Nous espérons qu'ils pourront favoriser la notification d'autres cas d'EIM rapidement.

Vigabatrin (Sabril[MD]) – Mise à jour

Suite à la lettre "Santé Canada – Renseignements importants sur l'innocuité de Sabril+ publiée par Hoechst Marion Roussel le 27 juin 1997, le PCSEIM a reçu dix rapports sur des anomalies ophtalmologiques associées à l'utilisation du vigabatrin dans le traitement de l'épilepsie : constriction du champ visuel (cinq), réduction de l'acuité visuelle (quatre), pâleur du disque optique (deux), vision en tunnel (deux), rétinopathie (un), décollement de la rétine (un), perturbation pigmentaire rétinienne (un), atrophie optique (un) et scotome (un). L'âge des patients (six hommes, trois femmes, un de sexe inconnu) variait de 30 mois à 48 ans.

Méfloquine (Lariam[MD])

En 1997, le PCSEIM a reçu quatre rapports sur des réactions neuropsychiatriques associées à l'utilisation prophylactique de la méfloquine, un antipaludique. On a signalé comme réactions des convulsions (deux), de l'anxiété (un), du vertige (un), des cauchemars (un), de la perte de mémoire (un) et des troubles de l'affectivité et du comportement (un). Les patients (deux femmes, deux hommes) avaient de 21 à 50 ans.

Lamotrigine (Lamictal[MD])

En 1997, on a reçu deux rapports décrivant de graves réactions cutanées associées à l'utilisation de la lamotrigine dans le traitement de l'épilepsie. Les réactions impliquées étaient le syndrome de Stevens-Johnson accompagné de lésions dermatologiques de nature purpurique/morbilliforme dans un rapport et une nécrolyse épidermique toxique avec lymphadénopathie dans l'autre. Un patient était un homme de 49 ans et l'autre, une femme de 32 ans.

Cet chronique est publié sous la direction d'Amal Hélal, BSc Phm, Bureau de la surveillance des médicaments.

Les rapports spontanés sur des effets indésirables des médicaments (EIM) constituent une source courante cruciale de renseignements sur l'innocuité des médicaments. C'est pourquoi nous encourageons les professionnels de la santé à faire rapport de tout EIM soupçonné à une des adresses suivantes :

Colombie-Britannique
Centre régional EIM de la Colombie-Britannique
Att: Centre d'information sur les médicaments et les poisons de la Colombie-Britannique
1081, rue Burrard
Vancouver BC V6Z 1Y6
téléc. : 604 631-5262; tél : 604 631-5625

Saskatchewan
Centre régional Sask EIM
Service téléphonique d'information sur les médicaments
Collège de pharmacie et nutrition
Université de la Saskatchewan
Saskatoon SK S7N 5C9
téléc. : 306 966-6377; tél. : 306 966-6340 ou 800 667-3425

Québec
Centre régional EIM du Québec
Centre d'information pharmaceutique
Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal
5400, boul. Gouin ouest
Montréal QC H4J 1C5
téléc. : 514 338-3670; tél. : 514 338-2961 ou 338-2161 (appels interurbains acceptés)

Nouvelle-Écosse, Nouveau-Brunswick, Terre-Neuve et l'Île-du-Prince-Edouard
Centre régional EIM de l'Atlantique
Queen Elizabeth II Health Sciences Centre
New Halifax Infirmary Building
Level 200, Drug Information Centre
1796, rue Summer
Halifax NS B3H 3A7
téléc. : 902 473-8612; tél. : 902 473-7171

Autres provinces et les territoires
Unité de la Notification des effets indésirables des médicaments
Division de l'évaluation continue
Bureau de la surveillance des médicaments
Programme des produits thérapeutiques
Indice de l'adresse 4103B1
Ottawa ON K1A 1B9
téléc. : 613 957-0335; tél. : 613 957-0337

La version électronique de ce bulletin peut être consulté à la rubrique Publications, à la nouvelle adresse suivante :

www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut

Canada Ce bulletin sur les effets indésirables des médicaments est produit et financé par la Direction des produits thérapeutiques, Santé Canada, et publié régulièrement dans le JAMC.

Veuillez noter: Un système de notification volontaire repose sur l' intuition, la réflexion latérale et l' ouverture d' esprit. C' est pourquoi on ne peut que soupçonner la plupart des effets indésirables des médicaments (EIM) à l'égard desquels on n'a pas établi de lien de cause à effet prouvé. Comme les EIM sont loin d'être suffisamment signalés et comme on ne peut établir de lien de cause à effet précis, ces renseignements ne devraient pas être utilisés pour évaluer l'incidence des effets indésirables.

Les EIM sont néanmoins une source précieuse de signaux nouveaux et non documentés possibles.